

**Das Verhalten des Gesamtcholesterins, der Triglyceride
und des Linolsäureanteils der Cholesterinester
des Serums während der Narkose
und der postoperativen Phase**

Christine Rapacz

1975



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41551907_0037

Aus der Medizinischen Poliklinik der Universität München
Direktor: Prof. Dr. Nepomuk Zöllner

Das Verhalten
des Gesamtcholesterins, der Triglyceride und des
Linolsäureanteils der Cholesterinester des Serums
während der Narkose und der postoperativen Phase.

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig Maximilians - Universität zu München

vorgelegt von

Christine Rapacz
aus
Brünn/CSR
Jahr
1974

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität
München

Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. G. W o l f r a m

Mitberichterstatter: Prof. Dr. N. Z ö l l n e r

Dekan: Prof. Dr. W. S p a n n

T a g der mündlichen Prüfung: 18.2.1975



Inhaltsverzeichnis

=====

A. Einführung

B. Material und Methodik

Patientengut

Methodik

1. Blutentnahme
2. Lipoidextraktion aus dem Plasma
3. Quantitative Bestimmung des Cholesterins im Plasma
4. Quantitative Bestimmung der Neutralfette im Plasma
5. Dünnschichtchromatographie der Cholesterinester
6. Gaschromatographische Trennung der Fettsäuren
 - a) Säulenchromatographische Isolierung der Cholesterinester
 - b) Umesterung
 - c) Isolierung der Fettsäuremethylester
 - d) Trennung der Fettsäuremethylester durch Gaschromatographie
 - e) Auswertung der Chromatogramme
 - qualitativ -
 - quantitativ -

C. Ergebnisse

D. Diskussion

E. Zusammenfassung

F. Literaturverzeichnis

A. Einführung

=====

Von den essentiellen Fettsäuren, die 1929 zum erstenmal von BURR und BURR (2) als notwendige Bestandteile der Nahrung nachgewiesen wurden, ist die Linolsäure die wichtigste. Im Serum des Menschen kommt sie in größeren Mengen in Glycerinestern, Phosphatiden und besonders in dem Cholesterinestern vor. Sie ist Ausgangsstoff des Organismus für die Synthese höher ungesättigter Fettsäuren, besonders der Arachidonsäure, die bei der Ratte eine größere biologische Aktivität hat als die Linolsäure.

Der tägliche Bedarf des gesunden Erwachsenen von ca. 6,5 g (WOLFRAM (41)) wird durch die übliche mitteleuropäische Ernährung ohne Schwierigkeiten gedeckt. Der Erwachsene hat in seinem Depotfett etwa 600 g Linolsäure als Reserve, die aber bei einer akuten Mangelsituation nicht rasch genug mobilisiert werden können, um einen Abfall der Linolsäure in den Cholesterinestern des Serums zu verhindern.

Klinische Erscheinungen eines Linolsäuremangels wurden fast nur - bei entsprechender Ernährung - an Säuglingen beobachtet (WIESE und HANSEN (12 + 39)), da das Neugeborene - durch die Placentaschranke - einen physiologischen Mangel an Reserven essentieller Fettsäuren mit zur Welt bringt (WOLFRAM und ZÖLLNER (44)). Beim Erwachsenen kann man klinische Symptome des Linolsäuremangels nur bei extremen Störungen der Fettresorption und des Fetttransportes im Serum beobachten.

Als biochemischer Parameter für die Linolsäureversorgung des Menschen ist der Linolsäuregehalt der Cholesterinester des Serums besonders geeignet (ZÖLLNER und WOLFRAM (50)), denn die Cholesterinester sind die linolsäurereichste Serumfraktion.

Biochemische Hinweise auf einen Linolsäuremangel finden sich - unter Versuchsbedingungen - bei kohlehydratreicher, fettarmer Ernährung (HIRSCH 14), (FAIRHURST 9), (MACDONALD 24), (WOLFRAM und ZÖLLNER 40 + 49).

In letzter Zeit wurden bei posttraumatischer Katabolie ein starker Abfall des Linol- und Arachidonsäureanteils der Gesamtlipide des Serums gefunden (TROLL und RITTMAYER 38). Ebenso fanden sich bei Patienten mit schweren Verbrennungen Veränderungen im Fettsäuremuster der Phosphatide der Erythrozytenmembran (HELMKAMP und Mitarbeiter 13). In beiden Fällen ließen sich die Veränderungen durch intravenöse oder perorale Zufuhr essentieller Fettsäuren beheben.

Diese Beobachtungen gaben den Anlaß, bei Patienten, an denen abdominalchirurgische Eingriffe vorgenommen wurden, nach einem Mangel an essentiellen Fettsäuren zu suchen.

B. Material und Methodik

P a t i e n t e n g u t

Untersucht wurden zehn Patienten, die im Dezember 1973 und Januar 1974 an der Chirurgischen Poliklinik der Universität München (Direktor: Prof. Dr. med. HOLLE) operiert wurden:

Tabelle 1

Patient	Geschlecht	Alter	Operativer Eingriff
1 (M.T.)	männl.	48	selekt. Vagotomie m. Pyloroplastik
2 (O.Ö.)	männl.	60	selekt. Vagotomie m. Pyloroplastik
3 (H.S.)	männl.	44	selekt. Vagotomie m. Pyloroplastik
4 (K.W.)	männl.	69	Probelaaparotomie (Pankreaskopf-Ca oder Magen-Ca)
5 (O.Y.)	männl.	31	selekt. Vagotomie m. Pyloroplastik
6 (N.P.)	männl.	37	selekt. Vagotomie m. Pyloroplastik
7 (A.S.)	männl.	70	Magenresektion Billroth II (Ulcera ventriculi)
8 (F.B.)	männl.	26	selekt. Vagotomie m. Pyloroplastik
9 (F.K.)	männl.	37	selekt. Vagotomie m. Pyloroplastik
10 (A.B.)	weibl.	64	Cholezystektomie (chron. Cholezystitis)

Es handelte sich also fast ausschließlich um männliche Patienten, die am Magen operiert und während der postoperativen Beobachtungszeit von sechs Tagen nur parenteral und ohne Fett ernährt wurden. Patient 2 und 10 erhielten während der Narkose 250 ml Humanalbumin. Patient 10 ist als einziger weiblich und erhielt schon ab 2. postoperativen Tag ungesüßten Tee, Zwieback, später Suppe.

Tabelle 2

Parenterale Kalorienzufuhr in Form von Zuckerlösungen bei den Patienten am Operationstag und in der postoperativen Zeit (in Cal):

	Pat.1	Pat.2	Pat.3	Pat.4	Pat.5	Pat.6	Pat.7	Pat.8	Pat.9	Pat.10
Op.Tag	600	400	400	600	600	600	600	600	200	700
1.p.o.T.	400	400	400	400	400	400	400	400	400	300
2.p.o.T.	400	400	400	400	400	200	400	400	400	300
3.p.o.T.	400	400	400	400	400	200	400	400	400	300
4.p.o.T.	400	400	400	400	400	200	400	400	400	300
5.p.o.T.	-	400	400	-	-	-	-	200	-	200

Alle Patienten wurden in Neuroleptanalgesie operiert, wobei als Neuroleptikum Dehydrobenzperidol und als Analgetikum Fentanyl benutzt wurde. Die Hypnose wurde durch Eto- midate, die Muskelrelaxation durch Pancuroniumbromid erreicht.

M e t h o d i k

1. Blutentnahme

Blut wurde unmittelbar vor Einleiten der Narkose (I) und 20 Minuten nach diesem Zeitpunkt (II) aus den Unterarm- venen entnommen. Weitere Blutentnahmen erfolgten bei den Patienten 1 mit 9 am Morgen des 3. und 6. postoperativen Tages (III und IV); bei Patient 10 wegen der kürzeren post- operativen Nahrungskarenz, am 3. und 5. postoperativen Tag.

2. Lipoidextraktion aus dem Plasma

Für alle Lipoidanalysen dieser Arbeit wurde von Lipoid-extrakten ausgegangen, die nach der von Sperry (33) modifizierten Methode von Folch hergestellt wurden.

Bei diesem Verfahren wird mit Chloroform-Methanol 2:1 (v/v) ein Rohextrakt der Lipide aus dem Serum hergestellt. Dieser wird durch Phasentrennung von nicht-lipoiden Beimengungen gereinigt und konzentriert. Zur Phasentrennung verwendet man eine 0,02 %ige wäßrige CaCl_2 -Lösung. So entsteht eine obere Wasser-Methanol-Phase, die verworfen wird, und eine untere lipoidhaltige Chloroformphase.

3. Quantitative Bestimmung des Cholesterins im Serum

Aus der unteren Phase des Sperry-Folch-Extraktes wurde das Gesamtcholesterin nach der Methode von ZAK und Mitarbeitern (42) photometrisch bestimmt.

Als Sterin bildet Cholesterin mit Eisen-III-chlorid und konzentrierter Schwefelsäure einen stabilen Farbkomplex (Lifschütz-Reaktion). Diese Farbreaktion erfaßt freies und verestertes Cholesterin in gleicher Weise.

Zur Bestimmung des freien Cholesterins wird dieses vorher durch Digitonidfällung isoliert.

Die Differenz aus Gesamtcholesterin und freiem Cholesterin ergibt die Menge des Estercholesterins. Aus dem Verhältnis Estercholesterin zu Gesamtcholesterin wird der Esterquotient berechnet, der in Prozenten angegeben wird.

4. Quantitative Bestimmung der Neutralfette im Plasma

Hierfür wurde die enzymatische Glycerinbestimmung und Neutralfettberechnung nach EGGSTEIN und KREUTZ (6,7,29) angewendet. Verwendet wurde die Biochemica Test Combination für Neutralfette (Triglyceride) der Firma BOEHRINGER, Mannheim. Aus 2 ml Sperry-Extrakt wird das Glycerin durch Verseifen mit äthanolischer KOH aus den Serumfetten freigesetzt. Zwar werden auch die Glycerophosphatide partiell gespalten, dabei entsteht jedoch kein freies Glycerin, so daß Glycerin aus Phosphatiden nicht mitbestimmt wird.

Die Reaktion, die mit Hilfe einiger hier nicht angegebener enzymatischer Hilfsreaktionen abläuft, ist folgende:



Die Umwandlung von Glycerin in Glycerin-1-phosphat geht mit der Oxydation äquimolarer Mengen DPNH einher.

Die oxydierte Form dieses Coferments zeigt im Gegensatz zu DPNH keine Absorptionsbande bei 366 nm. Die DPNH-Oxydation wird direkt durch eine Extinktionsabnahme bei 366 nm registriert. Aus dieser läßt sich die Konzentration an freiem Glycerin und - bei einem angenommenen durchschnittlichen Molekulargewicht von 885 für Serum-Neutralfette - die Konzentration der Neutralfette im Serum berechnen.

5. Dünnschichtchromatographische Trennung der Cholesterinester

Die Dünnschichtchromatographie nach STAHL (34) wurde zur Trennung der Cholesterinester nach ZÖLLNER und Mitarbeitern (45,46) angewendet.

1 ml Sperry-Folch-Extrakt wurde auf 0,14 ml eingengt. Davon wurden 0,009 ml als möglichst schmaler Strich auf die mit

Kieselgel G beschichteten Platten (20 x 20 cm) aufgetragen. Die Chromatogramme wurden dreimal aufsteigend in Tetra-chlorkohlenstoff entwickelt, abgedampft, mit konzentrierter Schwefelsäure besprüht und anschließend bei 160° C verascht.

Gemäß dem Grade der Ungesättigkeit der Fettsäurekomponenten der Cholesterinester erhält man eine gute Trennung in fünf Fraktionen (47). Die dritte Fraktion DF, die der Dienfettsäuren, enthält fast ausschließlich Linolsäureester. Der Vergleich der Intensität der Fraktionen im Verlauf des einzelnen Patienten erlaubt eine halbquantitative Aussage über eventuelle Änderungen im Linolsäureanteil der Cholesterinester.

Die Dünnschichtchromatographie wurde außerdem zur Kontrolle der Lipoidfraktionen nach Säulenchromatographie benutzt.

6. Gaschromatographische Untersuchung der Cholesterinester

Bei der Bestimmung der Fettsäuren aus den Cholesterinestern nach ZÖLLNER und EBERHAGEN (48) wird in folgenden Schritten vorgegangen:

- a) Abtrennung der Cholesterinester aus dem Sperry-Folch-Extrakt durch Säulenchromatographie,
- b) Überführen des Fettsäureanteils der Cholesterinester in Methylester,
- c) Isolierung dieser Fettsäuremethylester durch Säulenchromatographie,
- d) Trennung der Fettsäuremethylester durch Gaschromatographie,
- e) Qualitative und quantitative Auswertung der Chromatogramme.

zu a)

Abtrennen der Cholesterinester durch Säulenchromatographie nach ZÖLLNER und KIRSCH (43):

Das Chromatographierohr hat eine Länge von etwa 250 mm und einen Durchmesser von ca. 11 mm. Das verjüngte Ende wird durch einen Glasnagel, Glasperlen und eine Scheibe Filterpapier abgedichtet. 5 g Kieselgel (der Firma Merck) Korngröße 0,05 bis 0,2 mm wird mit Hilfe von Petroläther in die Säule eingebracht und mit einem Glasstab komprimiert. Auf die Säulenoberfläche wird wieder eine entfettete Filterpapierscheibe gelegt.

Das Konzentrat von ca. 30 bis 40 ml Sperry-Folch-Extrakt wird mit ca. 2 bis 3 ml Petroläther auf die Säulenoberfläche aufgebracht und bei einer Tropfgeschwindigkeit von etwa 80 ml/h nach folgendem Schema eluiert:

Fraktion	Lösungsmittel	Menge in ml	eluierte Komponente
I	Petroläther (Kp. 50-70°C)	10	Kohlenwasserstoffe
II - VI	5 % Diäthyläther in Petroläther	80	Cholesterinester Methylester lang- kettiger Fettsäuren Triglyceride freie langkettige Fettsäuren

Das Eluat aus den 80 ml 5 %igen Äther:Petroläthergemisch wird in fünf 20 ml-Röhrchen aufgefangen (Fraktion II bis VI). Die Reinheit der Lipoidfraktionen wird dünnschichtchromato-

graphisch nach ZÖLLNER und WOLFRAM (45) kontrolliert. Dabei werden je 0,1 ml aus jeder 20 ml-Fraktion auf eine mit Kieselgel G beschichtete Glasplatte aufgetragen. Die Platten werden in einem Gemisch aus Petroläther, Methyläthylketon und Eisessig im Verhältnis 95 : 4 : 1 (v/v/v) entwickelt.

Es ergibt sich, daß die Cholesterinester durch die ersten 30 bis 40 ml des Äther/Petroläthergemisches eluiert werden; also in der Fraktion II - IV enthalten sind.

zu b)

Überführen der Fettsäuren der Cholesterinester in Methylester nach EBERHAGEN (5):

Die Cholesterinesterfraktion wird in 10 ml Methylacetat gelöst und mit 20 ml einer 5 %igen wasserfreien methanolischen Salzsäure 60 bis 90 Minuten unter Rückfluß gekocht. Nach Abkühlen werden die Lipide durch Äther/Petroläther 1 : 1 (v/v) der Lösung entzogen, mit Aqua dest. neutralgewaschen und schließlich über Natriumsulfat getrocknet.

Es folgt wieder eine Kontrolle durch Dünnschichtchromatographie.

zu c)

Isolierung der Fettsäuremethylester:

Die eingeengte Methylesterlösung wird quantitativ auf eine Chromatographiesäule (diesmal mit 4 g Kieselgel) gebracht

und nach folgendem Schema getrennt:

Fraktion	Lösungsmittel	Menge in ml	eluierte Komponente
I	Petroläther	10	(Vorlauf)
II	5 % Diäthyläther in Petroläther	40	Fettsäure- methylester
III	reines Chloroform	40	freies Cholesterin

Es folgt wieder eine dünnschichtchromatographische Kontrolle der Säulentrennung.

zu d)

Trennung der Fettsäuremethylester durch Gaschromatographie:

Das Prinzip dieser Methode, siehe ZÖLLNER und EBERHAGEN (48), beruht auf der unterschiedlichen Verteilung dampfförmiger Fettsäuren zwischen einer mobilen Gasphase (Trägergas) und einem lipophilen großflächigem Flüssigkeitsfilm (Imprägnierung des Säulenfüllmaterials). Da das Imprägnierungsmittel des Säulenfüllmaterials eine polare Substanz ist, vollzieht sich die Trennung der Fettsäuren nicht nur auf Grund ihrer verschiedenen hohen Siedepunkte, sondern auch wegen ihrer unterschiedlichen Affinität zu diesem Polyester. Freie Fettsäuren neigen dazu, im dampfförmigen Zustand zu dimerisieren; dies führt zu asymmetrischen Banden im Chromatogramm. Deshalb werden die Fettsäuren als Methylester gaschromatographisch getrennt.

Dafür wurde das "Modell 840" der Firma Packard Instrumente Co, USA, benutzt. Als Säulenfüllung wurde Bernsteinsäure-Äthylen-Glycol-Polyester auf Chromosorb, modifiziert nach

CRAIG und MURPHY (13) verwendet.

Die Substanzen werden als 1 bis 2 %ige Lösungen in Chloroform mit Mikroliterspritzen der Firma HAMILTON Co, Whittier/Cal., USA, injiziert.

Die Betriebsbedingungen waren folgende:

Säulentemperatur.....	172° C
Probeverdampfer.....	270 bis 280° C
Detektortemperatur.....	210° C
Trägergas.....	Argon
Druckabfall längs der Säule...	1,5 bis 1,7 kg/ccm
Durchflußgeschwindigkeit.....	60 ml/Min.
Säulenabmessung.....	180x0,4 bis 0,6 cm

zu e)

Qualitative Auswertung der Chromatogramme:

Zur Identifizierung der einzelnen Banden vergleicht man ihre Retentionszeiten mit denjenigen, die sich aus einem unter gleichen Bedingungen gewonnenen Chromatogramm eines bekannten Methylstergemisches ergeben haben.

Quantitative Auswertung der Chromatogramme:

Voraussetzung für die quantitative Auswertung ist die Proportionalität zwischen eingesetzter Substanzmenge und Detektorangabe.

Die unterschiedlichen Empfindlichkeiten des Systems für die verschiedenen Fettsäuren werden durch Korrekturfaktoren be-

rücksichtigt (HORNING et al. (16)).

Zur eigentlichen quantitativen Auswertung wurde die Höhe der Bande mit der Basis des Dreiecks multipliziert, das von den Wendepunkt tangentialen und der Grundlinie gebildet wird. Die Summe der Flächeninhalte wird gleich 100 % gesetzt. Voraussetzung dafür ist, daß das Gemisch vollständig verdampft ist und alle darin enthaltenen Fettsäuren erkennbar angezeigt sind.

Die einzelnen Fettsäurekomponenten werden dann in Relativprozenten angegeben.

C. Ergebnisse

=====

Das Verhalten von gesamtem Cholesterin, freiem Cholesterin, Estercholesterin und der Neutralfette ist in Tabelle 3 dargestellt.

- 1) Der Spiegel des Gesamtcholesterins (Abbildungen 1 und 2) sank bei allen Patienten von den Ausgangswerten deutlich ab, um bei der letzten Blutentnahme (IV) teilweise wieder aufsteigende Tendenz zu zeigen (Pat. 2, 4, 6, 7, 8 und 9). Einzige Ausnahme ist der Patient 5, dessen Cholesterinspiegel bei Blutentnahme III deutlich höher als der Ausgangswert ist, um dann wieder leicht abzufallen.
- 2) Die Triglyceridespiegel zeigten kein so einheitliches Verhalten (Abbildungen 3 und 4). Während der Narkose (Blutentnahme I und II) sanken sie bei allen Patienten ab, außer bei Patient 1, bei dem sie leicht anstiegen.

In der postoperativen Phase sanken sie zunächst teilweise stark ab (III), um dann wieder anzusteigen (Pat. 2, 5, 6, 8 und 9), oder sie blieben etwa gleich hoch, um dann wieder anzusteigen (Pat. 1, 4 und 7). Bei Patient 3 kam es zu einem stetigen Anstieg, Patient 10 stieg stark an, um wieder abzusinken.

Die Ausgangswerte der Triglyceride waren mit Werten zwischen 68 und 374 mg % stark gestreut.

- 3) Die dünnschichtchromatographische Untersuchung der Cholesterinester brachte kein verwertbares Ergebnis. Mit dem bloßen Auge ließ sich keine Abnahme der Linolsäureester enthaltenden dritten Fraktion erkennen (Abbildung 5).

- 4) Die Ergebnisse der gaschromatographischen Untersuchung der mit Cholesterin veresterten Fettsäuren lassen sich aus Tabelle 4 ersehen.

Die besonders interessierenden Linolsäureester (Abbildungen 6 und 7) zeigten während der gesamten Beobachtungszeit bei den meisten Patienten einen kontinuierlichen Abfall um durchschnittlich insgesamt $4 \frac{1}{2}$ Relativprozente. Teilweise war bei Blutentnahme IV wieder ein geringer Anstieg zu verzeichnen.

Während der Narkose sank der Linolsäureesterspiegel bei allen Patienten gering ab, mit Ausnahme von Patient 5, bei dem er anstieg.

In der postoperativen Phase stieg bei Patient 5 der Linolsäureesterspiegel stark an (III), um wieder etwas abzusinken; bei Patient 1 stieg er kontinuierlich an. Bei allen anderen Patienten sank er weiter ab, um bei einem Teil der Patienten (Pat. 2, 6 und 7) wieder anzusteigen.

Die Arachidonsäure (20 : 4) zeigte kein charakteristisches Verhalten; jedenfalls keinen Abfall.

Tabelle 3

Verhalten von Gesamtcholesterin, freiem Cholesterin, Ester-
cholesterin, Esterquotient und Triclyceriden während der
Narkose und postoperativen Phase:

Pat.	Blut- abnahme	Gesamt- cholesterin mg %	freies Cholesterin mg %	Ester- cholesterin mg %	Ester- quotient %	Trigly- ceride mg %
1	I	245	-	-	-	138
	II	194	59	135	70	147
	III	207	66	141	68	137
	IV	204	-	-	-	219
2	I	255	-	-	-	228
	II	238	88	150	63	185
	III	155	56	99	64	129
	IV	159	-	-	-	263
3	I	267	-	-	-	74
	II	167	68	99	59	69
	III	186	61	125	67	108
	IV	171	-	-	-	139
4	I	263	-	-	-	176
	II	206	66	140	68	135
	III	172	74	98	57	175
	IV	177	-	-	-	202
5	I	203	-	-	-	374
	II	183	79	104	57	344
	III	220	58	162	73	150
	IV	214	-	-	-	261

Fortsetzung der Tabelle 3

Pat.	Blut- abnahme	Gesamt- cholesterin mg %	freies Cholesterin mg %	Ester- cholesterin mg %	Ester- quotient %	Trigly- ceriden mg %
6	I	287	-	-	-	348
	II	282	71	211	75	285
	III	172	55	117	68	134
	IV	191	-	-	-	190
7	I	230	-	-	-	68
	II	171	67	104	61	56
	III	141	50	91	65	76
	IV	170	-	-	-	141
8	I	246	-	-	-	153
	II	221	78	143	65	122
	III	168	62	106	63	104
	IV	175	-	-	-	175
9	I	283	-	-	-	264
	II	253	88	165	65	239
	III	208	47	161	77	102
	IV	211	-	-	-	175
10	I	287	-	-	-	134
	II	211	74	137	65	99
	III	168	64	104	62	230
	IV	152	-	-	-	197

Abb. 1

Das Verhalten des Gesamt-
cholesterins im Serum
während der Narkose

mg %

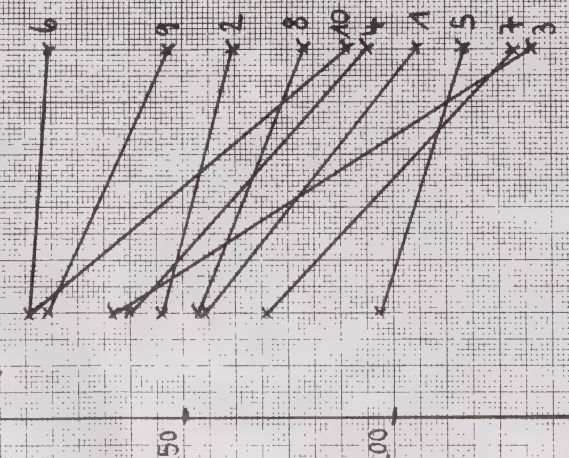


Abb. 2

Das Verhalten des Gesamt-
cholesterins im Serum
während der postoperativen
Phase

mg %

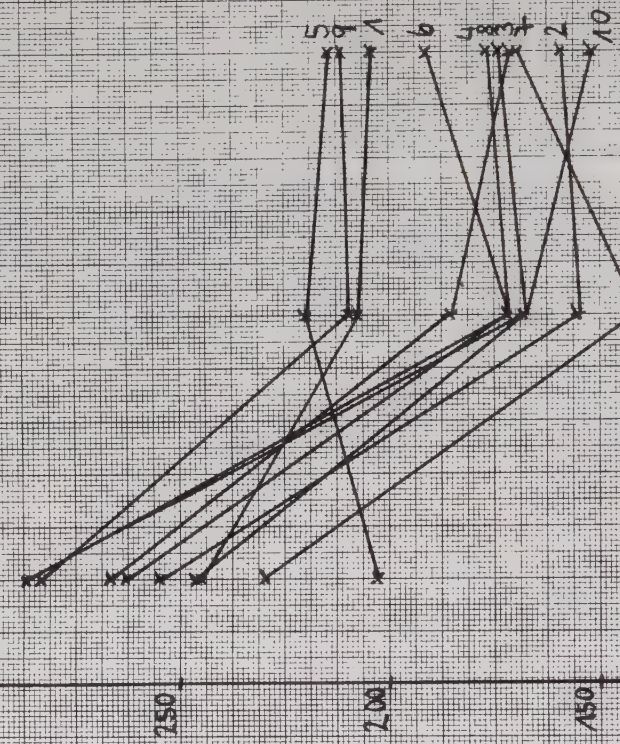


Abb. 3 Das Verhalten des Neutralfettes im Serum während der Narkose

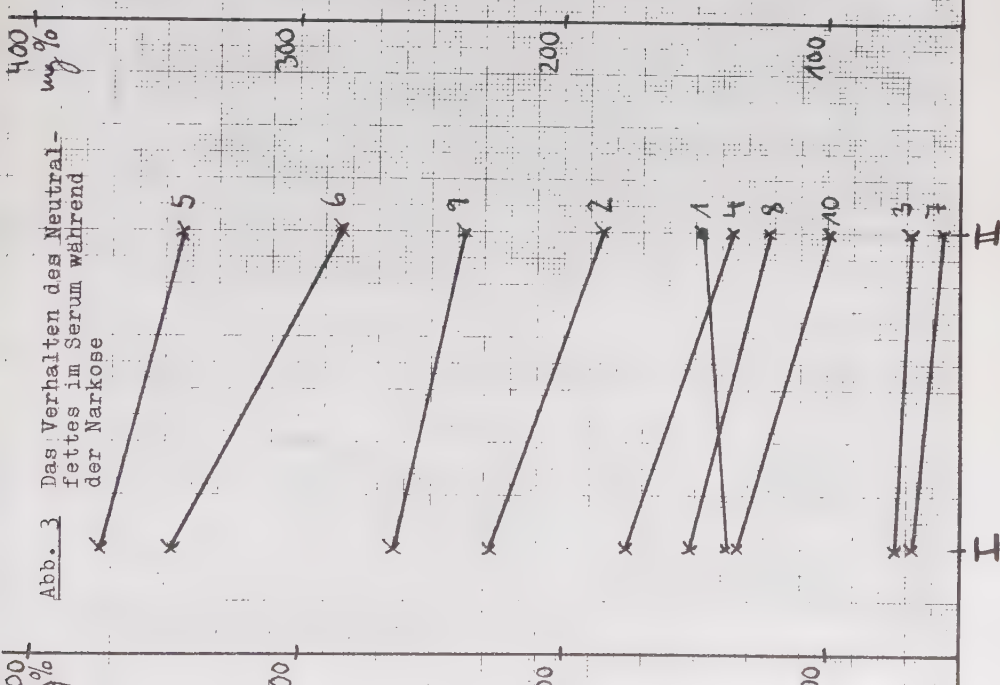
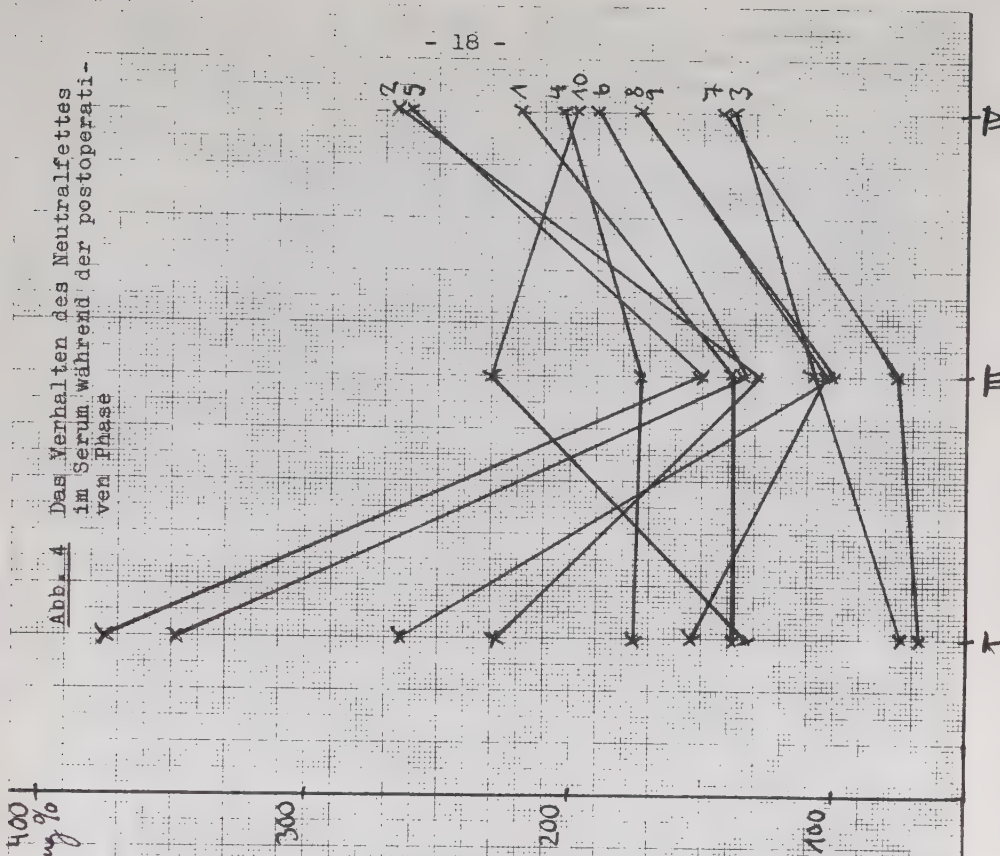


Abb. 4 Das Verhalten des Neutralfettes im Serum während der postoperativen Phase



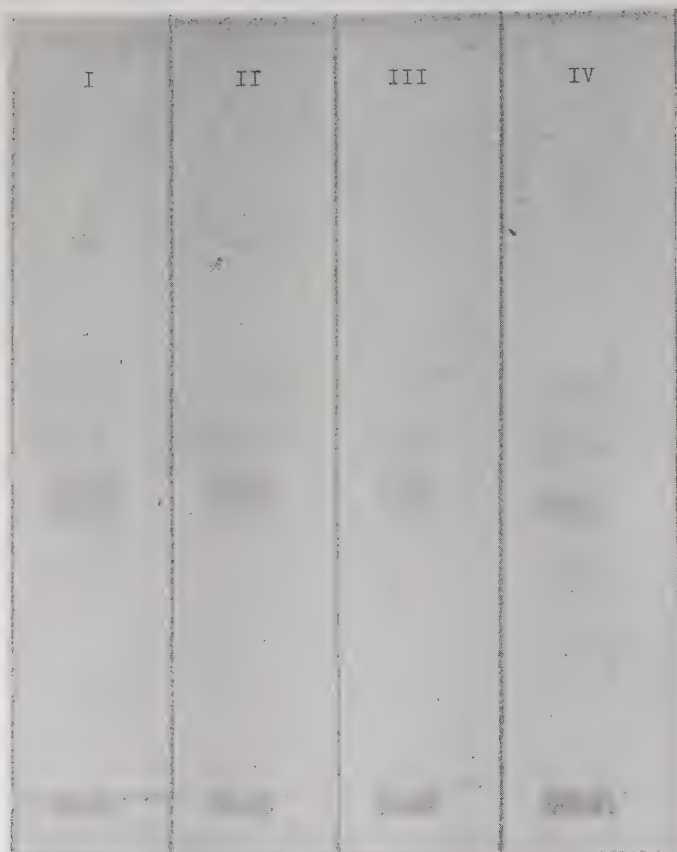


Abb. 5 Beispiel einer dünnschichtchromatographischen Darstellung der Cholesterinester des Serums (Patient 8)

Es stellen sich folgende Fraktionen der Cholesterinester dar:

1. Fraktion GF: gesättigte Fettsäuren
2. Fraktion MF: einfach ungesättigte Fettsäuren
3. Fraktion DF: zweifach ungesättigte Fettsäuren
(fast ausschließlich Linolsäure)
4. Fraktion TF: drei- und vierfach ungesättigte Fettsäuren
5. Fraktion PF: höher ungesättigte Fettsäuren
(kam zwar auf der Dünnschichtplatte deutlich,
auf der Fotokopie aber kaum zur Darstellung)

Abb. 6 Das Verhalten des Linolsäureester-
anteils der Cholesterinester des
Serums während der Narkose

50 Rel. %

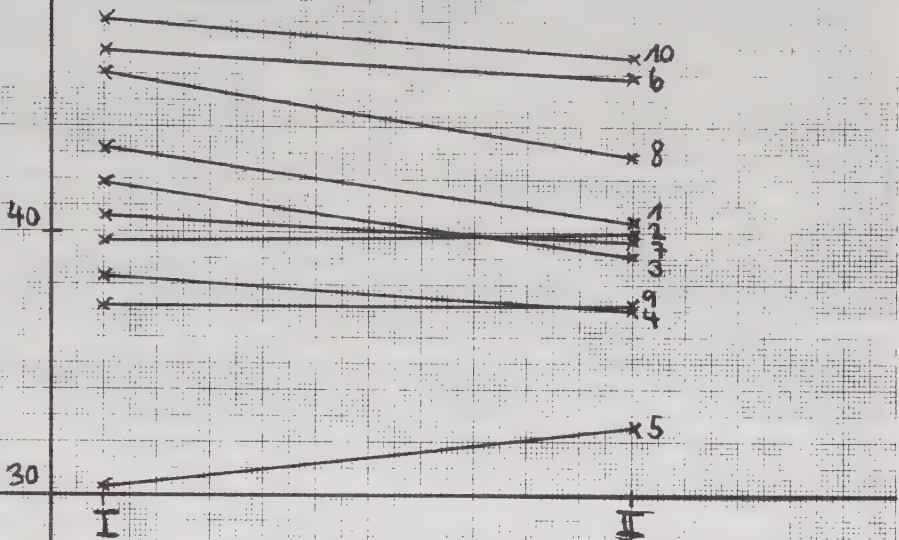


Abb. 7 Das Verhalten des Linolsäureester-
anteils der Cholesterinester des
Serums während der postoperativen
Phase

50 Rel. %

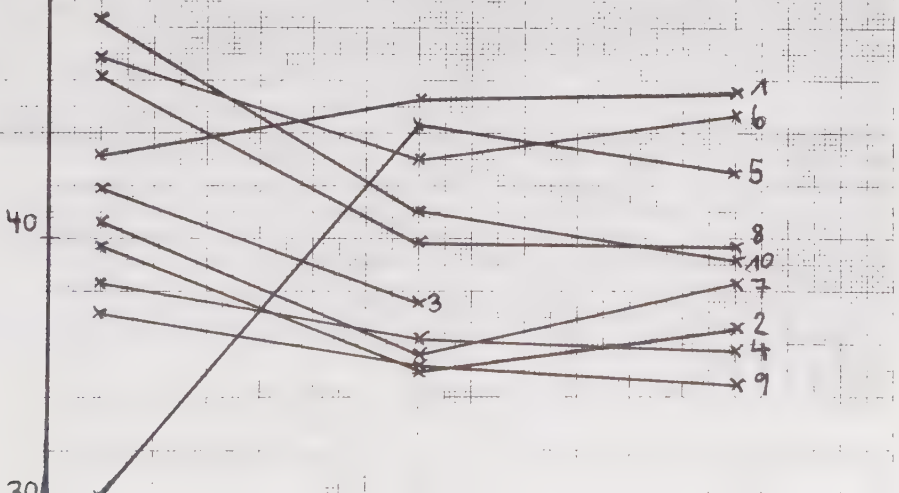


Tabelle 4 Verteilung der Cholesterinesterfettsäuren des Serums während der Narkose und der postoperativen Phase (Werte in Relativprozenten):

Pat.	Blut- abnahme	12:0	14:0	16:0	16:1	18:0	18:1	18:2	18:3	20:3	20:4
1	I	-	1,76	10,38	5,28	+	31,00	43,21	+	-	7,92
	II	-	4,43	11,08	4,63	+	26,86	40,43	+	-	12,57
	III	-	5,11	9,35	4,47	+	22,82	45,31	+	-	12,94
	IV	-	1,76	9,67	4,23	+	28,90	45,58	+	-	9,88
2	I	-	1,10	13,43	5,69	+	29,80	39,70	+	+	10,28
	II	-	6,20	10,85	5,23	+	25,90	40,04	+	+	11,78
	III	-	5,78	10,86	6,74	+	28,89	35,02	+	+	12,71
	IV	-	1,90	10,23	6,74	+	33,83	36,65	+	+	10,65
3	I	-	1,66	11,08	3,75	+	27,57	41,88	+	-	14,06
	II	-	6,92	10,50	3,48	+	27,13	39,11	+	-	12,86
	III	-	6,69	9,81	3,62	+	27,59	37,56	+	-	14,73
	IV	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
4	I	-	3,35	10,03	7,07	+	30,89	38,28	+	-	10,39
	II	-	5,63	10,09	7,37	+	28,56	37,06	+	-	11,29
	III	-	7,27	10,99	8,17	+	27,32	36,02	+	-	10,25
	IV	-	3,60	11,41	8,47	+	30,87	35,82	+	-	9,84
5	I	1,52	17,85	6,55	4,80	+	20,94	30,08	7,48 (20:5?)	10,78	
	II	-	9,33	12,97	7,30	+	31,86	32,73	-	5,81	
	III	-	6,33	9,30	5,77	+	25,15	44,03	-	9,42	
	IV	-	1,41	8,10	5,25	+	27,19	42,48	+	15,59	

Pat.	Blut- abnahme	12:0	14:0	16:0	16:1	18:0	18:1	18:2	18:3	20:3	20:4
6	I	-	1,50	11,51	8,32	+	21,66	46,94	+	-	10,07
	II	-	2,98	8,55	5,72	+	24,97	45,89	+	-	11,76
	III	-	4,49	11,14	5,84	+	24,03	43,00	+	-	11,50
	IV	-	2,74	10,68	6,55	+	25,33	44,76	+	-	9,94
7	I	-	1,98	11,07	5,19	+	29,29	40,56	+	+	11,93
	II	-	5,63	10,17	3,81	+	25,85	39,69	+	-	14,85
	III	-	6,45	10,29	5,08	+	26,12	35,68	+	+	16,38
	IV	-	2,33	10,12	5,97	+	29,66	38,29	+	+	13,63
8	I	-	1,16	9,75	4,45	+	26,91	46,12	+	-	11,61
	II	-	3,72	9,96	3,99	+	25,00	42,92	+	-	14,41
	III	-	3,05	9,67	4,20	+	25,25	39,85	+	+	17,98
	IV	-	2,07	10,98	5,27	+	29,70	39,72	+	-	12,26
9	I	-	1,52	11,06	10,79	+	31,57	37,20	+	-	7,86
	II	-	3,94	9,52	9,53	+	30,02	37,24	+	-	9,75
	III	-	8,83	10,11	7,21	+	24,92	35,16	+	-	13,77
	IV	-	1,94	13,56	7,26	+	30,47	34,48	+	-	12,29
10	I	-	1,56	9,21	5,26	+	26,84	48,03	+	+	9,10
	II	-	5,05	9,64	4,62	+	21,62	46,69	+	+	12,38
	III	-	6,06	11,44	4,22	+	27,25	41,05	+	+	9,98
	IV	-	1,88	9,76	4,20	+	31,48	39,23	+	+	13,45

D. Diskussion

=====

Während Narkose und Operation ist der Organismus einem Stress ausgesetzt. Die Theorie des allgemeinen Adaptations-syndroms nach SEYLE (31) läßt sich auch hier anwenden (30). Danach folgt als Antwort auf die sogenannte Alarmphase mit ihrer Adrenalin ausschüttung und Aktivierung des Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrindensystems die sogenannte Adaptationsphase, in die viele Veränderungen im Kreislauf Blutbild, Wasser- und Elektrolythaushalt und intermediären Stoffwechsel (vor allem Kohlehydrat- und Fettstoffwechsel) fallen. Ein großer Teil dieser Veränderungen ist biochemisch faßbar.

So ist der Cortisolspiegel im Plasma während Narkose und Operation erhöht. Nach ENGQUIST (8) steigt er vom prä-operativen Wert von 15 auf 55 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$ nach 3-stündiger Operationsdauer. Erhöhte Werte sind bis 12 Stunden nach Operationsende zu finden (NISHIOKA (26)). Vor Einleiten der Narkose finden sich nur Werte an der oberen Grenze der Norm, so daß der psychische Stress und die Prämedikation anscheinend nur geringen Einfluß haben.

Während Narkose und Operation, besonders in der Bauchchirurgie, finden sich erhöhte Spiegel der freien Fettsäuren im Blut (ALLISON (1), HORRELT (17), CLARKE (3), OLTHOFF (28) und JAGE (20)), was als Indikator gesteigerter Katecholaminausschüttung gewertet wird.

NAFTALIN (25) und HORRELT (17) fanden auch in der post-operativen Phase erhöhte Serumspiegel freier Fettsäuren, für deren Begründung wohl auch die unterkalorische post-operative Ernährung in Betracht zu ziehen ist.

Der Abfall des Gesamtcholesterins und der Triglyceride bei unseren Patienten während der Narkose stimmt mit Beobachtungen von OLTHOFF und Mitarbeitern (27 und 28) und TESCHKE (36) überein. Nach OLTHOFF bleibt der Esterkoeffizient unverändert.

Der Einfluß einer verminderten Synthese ist bei der Halbwertszeit von Cholesterin im Serum unwahrscheinlich, wenngleich KUNZ (22) nach Behandlungsbeginn mit verschiedenen Barbituraten und Halothan einen deutlichen Abfall der $\text{NADPH}+\text{H}^+$ in der Leber festgestellt hat. $\text{NADPH}+\text{H}^+$ spielt bei der Synthese von Cholesterin eine wichtige Rolle.

KYNER (23) hat als "Kurzzeiteffekt" einer einzelnen oralen Cortisolgabe eine signifikante Abnahme der Serum-Triglyceridkonzentration festgestellt.

Der bei neun von unseren zehn Patienten beobachtete leichte Abfall des Linolsäureanteils der Cholesterinester während der Narkose läßt sich auch in diese Veränderungen des Fettstoffwechsels einreihen. GRANT(11) berichtet, daß bei Stimulation der menschlichen Nebennierenrinde mit ACTH, diese Cholesterinester ausschüttet, deren Anteil an Linolsäureestern geringer und an Arachidonsäureestern höher ist als der der Serumcholesterinester.

Wie lange bei unkompliziertem postoperativen Verlauf die Reaktionen auf den Stress der Narkose und Operation weiterwirken, läßt sich nicht sagen. Jedenfalls sind nach NISHIOKA (26) erhöhte Plasmacortisolspiegel nur bis 12 Stunden nach Operationsende nachweisbar. Über längere Zeit erhöhte Spiegel finden sich nur bei Komplikationen im postoperativen Verlauf.

Sicher versorgt die postoperative, parenterale Ernährung die Patienten nur unterkalorisch. Unsere Patienten erhielten durchschnittlich 2500 ml Flüssigkeit pro Tag, davon 1000 bis 1500 ml als Glucose- und Lactuloselösung, den Rest in Form von Elektrolytlösungen. Das entspricht einer Kalorienzufuhr von 400 bis 600 Cal/die.

Berücksichtigt man auch den in der postoperativen Phase erhöhten Kalorienbedarf (statt 25 bis 30 kcal etwa 35 bis 45 kcal pro Kilogramm Körpergewicht) und die Nahrungskarenz vor der Operation, so kommt man auf ein erhebliches Kaloriendefizit, das sich auch bei allen Patienten in einem Gewichtsverlust von mehreren Kilogramm ausdrückt.

TROLL und RITTMAYER (38) sahen bei neun schwerkranken, polytraumatisierten Patienten innerhalb von 7 Tagen einen Abfall des Linolsäuregehalts der Gesamtlipide bis um 80 % vom Ausgangswert. Die Arachidonsäure zeigt einen analogen Abfall.

HELMKAMP und Mitarbeiter (13) beobachteten bei fünf von dreizehn Patienten mit schweren Verbrennungen nicht nur erniedrigte Werte einzelner Phosphatide der Erythrozytenmembran, sondern auch ein abnormes Fettsäuremuster der Gesamtphosphatide der Erythrozytenmembran, das einem Mangel an den essentiellen Fettsäuren Linolsäure, Arachidonsäure und Doko-sahexaensäure entsprach. Von diesen fünf Patienten hatten vier im Verlauf schwere, lebensbedrohliche Komplikationen. Die übrigen acht Patienten mit ähnlich schweren Verbrennungen und ebenso langer parenteraler Ernährung sowie zwei Patienten, die wegen enterocutaner Fisteln monatelang fettfrei, parenteral ernährt wurden, zeigten diese Veränderungen nicht.

Unsere Patienten zeigten fast alle ein geringes Absinken des Linolsäureanteils der Cholesterinester in der postoperativen Phase mit häufig leicht ansteigender Tendenz am 6. postoperativen Tag. Der stärkste Abfall betrug rund 9 %, der Durchschnitt lag bei 4,5 %. Diese Zahlen deuten auf einen allmählich eintretenden Mangel an Linolsäure bei aufgehobener Zufuhr. Sie entsprechen den Erfahrungen bei verschiedenen fettarmen oder fettfreien Diäten (HIRSCH und Mitarbeitern (14), FLAIRHURST und WATERHOUSE (9), MACDONALD und BRAITHWAITE (24) und ZÖLLNER, WOLFRAM und LONDONG (49)).

Auch völliges Fasten oder stark reduzierte Kost führt zu einem Abnehmen des Linolsäureanteils in den Cholesterinestern und Phosphatiden des Serums (IMAICHI (18) und SPAHN und PLEUERT (32)).

Nach WOLFRAM und ZÖLLNER fällt bei Zufuhr einer linolsäurefreien, kohlehydratreichen Formeldiät der Linolsäureanteil der Cholesterinester innerhalb von 3 bis 4 Wochen auf die Hälfte ab. Dieser Abfall läßt sich durch die tägliche Gabe von 6,5 g Linolsäure verhindern (40 und 41).

Der menschliche Körper, in dessen Depotfett die Linolsäure etwa 10 % der Fettsäuren ausmacht, besitzt eine Reserve von etwa 600 g Linolsäure. Diese ist aber zum Ausgleich einer akut fehlenden Zufuhr nicht geeignet, denn weder fettfreie, normokalorische, noch reduzierte Kost, noch vollständiges Hungern verändert das Fettsäuremuster im Depotfett (HIRSCH (15)). Das bedeutet, daß auch bei Mangelzuständen die Mobilisierung der Fettsäuren nicht selektiv ist.

Der Arachidonsäureanteil der Cholesterinester sank nicht ab. Obwohl die Arachidonsäure Stoffwechselprodukt der Linolsäure ist, zeigt sie bei fettarmer, kohlehydratreicher Kost (ZÖLLNER, WOLFRAM und LONDONG (49)) oder bei Fasten (IMAICHI (18)) kein der Linolsäure analoges Verhalten. Erst bei extremem Abfall der Linolsäure (TROLL und RITTMAYER (38)) fällt auch der Arachidonsäureanteil ab. Anscheinend besteht ein Mechanismus, der den Arachidonsäurespiegel - innerhalb gewisser Grenzen - unabhängig vom Linolsäurespiegel reguliert. SWELL (35) fand bei hungernden Ratten eine größere Aktivität der Cholesterinester-Transferase, als bei gefütterten Ratten. Ausdruck dieser erhöhten Aktivität war ein relativ höherer Arachidonsäure- und ein niedrigerer Linolsäuregehalt der Cholesterinester und Phosphatide.

Die unterkalorische Ernährung in der postoperativen Phase ist auch Grund für den Abfall des Gesamtcholesterins im Serum. TOMPKINS (37), GALBRAITH (10) und JACKSON (19) beobachteten einen Abfall des Gesamtcholesterins und der Triglyceride im Serum bei unterkalorischer, fettarmer Ernährung. Bei uns verhielten sich die Triglyceride uncharakteristisch. Für den Abfall des Gesamtcholesterins ist weniger das Fehlen von Cholesterin, als das Fehlen von Triglyceriden in der Nahrung verantwortlich; denn nach KEYS (21) führt eine Verminderung von Cholesterin um 50 % in der Nahrung nur zu einer Abnahme des Serumcholesterinspiegels um 7 mg %, während eine deutliche Korrelation zwischen dem Gehalt der Nahrung an langkettigen Fettsäuren und dem Cholesterinspiegel besteht.

Ein Verdünnungseffekt im Serum durch die Infusionstherapie in den Tagen nach der Operation kommt nicht als Erklärung für den Abfall des Gesamtcholesterins in Frage, denn der Abfall betrug durchschnittlich 34 %. Dies bedeutet, daß das zirkulierende Volumen um den gleichen Prozentsatz hätte vermehrt sein müssen.

E. Zusammenfassung

Beobachtet wurden zehn Patienten, an denen bauchchirurgische Eingriffe vorgenommen wurden.

Vor Einleiten der Narkose, 20 Minuten nach diesem Zeitpunkt sowie am 3. und 6. postoperativen Tag wurde Blut zur Bestimmung des Gesamtcholesterin, der Triglyceride und des Linolsäureanteils der Cholesterinester im Serum entnommen.

Der Linolsäuregehalt der Cholesterinester sank während der ganzen Beobachtungszeit kontinuierlich um durchschnittlich 4,5 % ab.

Gesamtcholesterin und Triglyceride sanken während der Narkose ab. Das Gesamtcholesterin sank in der postoperativen Phase weiter ab, während sich die Triglyceride uncharakteristisch verhielten.

Der Cholesterinesterkoeffizient blieb im Bereich der Norm.

F. Literaturverzeichnis

- | | |
|--|--|
| 1) ALLISON, S.P., P.J. TOMLIN
und M.J. CHAMBERLEIN | Brit.. J. Anaest.
<u>41</u> , 588 (1969) |
| 2) BURR, G.O. und M.M. BURR | J. biol. Chem.
<u>88</u> , 345 (1929) |
| 3) CLARKE, R.S.J., H. JOHNSTON,
und B. SHERIDAN | Brit. J. Anaest.
<u>42</u> , 295 (1970) |
| 4) CRAIG, B.M. und N.L. MURPHY | J. Amer. Oil Chemists. Soc.
<u>36</u> , 549 (1959) |
| 5) EBERHAGEN, D. | Hoppe-Seylers Z. physiol. Chem.
<u>333</u> , 179 (1963) |
| 6) EGGSTEIN, M. und F.H. KREUTZ | Klin. Wschr.
<u>44</u> , 262 (1966) |
| 7) EGGSTEIN, M. | Klin. Wschr.
<u>44</u> , 267 (1966) |
| 8) ENGQUIST, A. und WINTHER, O. | Brit. J. Anaest.
<u>44</u> , 1291-7 (1972) |
| 9) FAIRHURST, B.J. und
C. WATERHOUSE | Amer. J. Clin. Nutr.
<u>13</u> , 92 (1963) |
| 10) GALBRAITH, W.B., W.E. CONNOR
und D.B. STONE | Ann. Int. Med.
<u>64</u> , 268 (1966) |
| 11) GRANT, J. K. | Brit. M. Bull.
<u>18</u> , 99 (1962) |
| 12) HANSEN, A.E., H.F. WIESE, A.N.
BOELSCHKE, M.E. HAGGARD, D.J.D. ADAM
und H. DAVIS | Pediatrics
<u>31</u> , part II 171 (1963) |
| 13) HELMKAMP, G.M., D.W. WILMORE
A.A. AVERY und B.A. PRUITT | Amer. J. Clin. Nutr.
<u>26</u> , 1331-38 (1973) |

- 14) HIRSCH, J., J.W.FARQUAR, Amer.J.Clin.Nutr.
E.H.AHRENS, M.L.PETERSON, 8,499 (1960)
und W.STOFFEL
- 15) HIRSCH, J., Composition of adipose tissue
in "Adipose Tissue As An Organ"
S.79
Kinsell L.W. Springfield, Ill.(1962)
- 16) HORNING, E.C., E.H.AHRENS J.Lipid.Res.
S.R.LIPSKI, P.H.TURNER, 5,20 (1964)
und W.H.GOLDWATER
- 17) HORRELT, O.H., S.TARHAN Can. Anaest. Soc. J.
und E.a.MOFFIT 16,525 (1969)
- 18) IMAICHI, K. Amer. J. Clin. Nutr.
13,226 (1963)
- 19) JACKSON, J. Metabolism
18,13-7 (1969)
- 20) JAGE, J., D.OLTHOFF Dtsch. Gesundheitsw.
und D.KUNZE 16,488 (1971)
- 21) KEYS, A. und J.T.ANDERSON Metabolism
14,759 (1965)
- 22) KUNZ, W.und H.J.KIRCHBERG Naunym Schmiedeberg's Arch.
Exp. Path. Pharm.
62,253 (1966)
- 23) KYNER, J.L., R.I.LEVY Metabolism
J.St.SOELDNER, R.E.GLEASON 21,329 (1972)
und D.S.FREDRICKSON
- 24) MACDONALD, I. und Clin.Sci.
D.M.BRAITHWAITE 27,23 (1964)
- 25) NAFTALIN, L. Clin. Chim.Acta
7,614 (1962)
- 26) NISHIOKA, K., ASHLEY A.LEVY Can. Anaesth. Soc. J.
und A.B.DOBKIN 15,441 (1968)

- 41) WOLFRAM, G. in: N.Zöllner: Polyenfettsäuren S.51
Wissenschaftl. Veröffentlichungen
der dtsh. Ges. f. Ernährung
Band 22, Dr.-Dietrich-Steinkopff-
Verlag, Darmstadt 1971
- 42) ZAK, B., R.C.DICKENMANN,
E.G.WHITE, H.BURNETT und
P.J.CHERNEY Amer. J. Clin.Path.
24, 1307 (1954)
- 43) ZÖLLNER, N. und K. KIRSCH Z. Ges. Exp.Med.
134, 1 0 (1960)
- 44) ZÖLLNER, N. und G. WOLFRAM Klin.Wschr.
40, 267 (1962)
- 45) ZÖLLNER, N., K.KIRSCH und
G.AMIN Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med.
66, 677 (1960)
- 46) ZÖLLNER, N. und G. WOLFRAM Klin. Wschr.
40, 1101 (1962)
- 47) ZÖLLNER, N. Dtsch. med. Wschr.
89, 731 (1964)
- 48) ZÖLLNER, N. und D.EBERHAGEN Untersuchung und Bestimmung
der Lipoide im Blut. S. 183 ff
Springer-Verlag, Berlin-
Heidelberg-New York, 1965
- 49) ZÖLLNER, N., G.WOLFRAM und
W. LONDONG Z. ges. exp. Med.
140, 24 (1966)
- 50) ZÖLLNER, N. und G.WOLFRAM Z. ges. inn. Med.
146, 89 (1968)

L e b e n s l a u f

Name.....: Christine Rapacz, geb. Scholz
Geburtsdatum...: 8.März 19744
Geburtsort.....: Brünn, Tschechoslowakei
Eltern.....: Roman Scholz und Grete Scholz, geb. Schimek
Ausbildung.....: 1950 - 1954 Volksschule in München
 1954 - 1963 Realgymnasium der Armen Schul-
 schwestern am Anger in München
 ab 1963/64 Studium der Medizin an der
 Universität München
 Dezember 1969 Medizinisches Staatsexamen
 in München
 Juni 1971 Approbation als Arzt
 Dezember 1971 bis September 1973
 Arbeit als Assistenzärztin
 an der Chirurgischen Abteilung des
 Kreiskrankenhauses München-Perlach

Die vorliegende Arbeit entstand in der Zeit von Dezember 1973
bis Mai 1974.

Juli/August 1974
Arbeit als Assistenzärztin
auf der Anästhesie-Abteilung des
Kreiskrankenhauses München-Perlach

